

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 458**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2018** **PCT/KR2018/013769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019** **WO19098634**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2018** **E 18878582 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 3711759**

54 Título: **Mezcla que contiene aripiprazol y un compuesto de carbamato para la prevención, mitigación o tratamiento de la esquizofrenia**

30 Prioridad:

**14.11.2017 KR 20170151253**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.05.2025**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.00%)**  
**221, Pangyoyeok-ro, Bundang-gu**  
**Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494**

72 Inventor/es:

**JOUNG, CHAN MI;**  
**HWANG, SUN GWAN;**  
**LEE, JI WON y**  
**JANG, YOUNG KOO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 3 015 458 T3

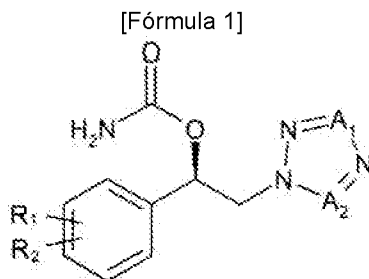
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Mezcla que contiene aripiprazol y un compuesto de carbamato para la prevención, mitigación o tratamiento de la esquizofrenia

## Sector técnico

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir, aliviar o tratar la esquizofrenia, más específicamente a una combinación que comprende los compuestos de carbamato de Fórmula 1 y aripiprazol:



en donde,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$  y  $A_2$  son como se definen en las reivindicaciones.

## Técnica anterior

La esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico representativo, es un síndrome de diversos síntomas psicóticos en el que la patología principal es un trastorno del pensamiento y aparecen síntomas complejos en diversas áreas tales como el habla, el comportamiento, la emoción y la cognición que están asociados con, o se derivan de, dicho trastorno del pensamiento. Se trata de una serie de síntomas que durante mucho tiempo se han denominado locura en la historia de la humanidad.

En general, la prevalencia de la esquizofrenia es de aproximadamente el 1 % de la población mundial y se ha observado que es constante independientemente de las características de la población y de las diferencias regionales y culturales, como Occidente y Oriente, y países desarrollados y países en vías de desarrollo. Aunque la causa de la esquizofrenia no está clara, se dice que su probabilidad de desarrollo aumenta debido a la predisposición genética o a factores ambientales tales como problemas durante el embarazo, el entorno de crianza y el estrés.

Los síntomas de la esquizofrenia pueden clasificarse en un síntoma positivo, un síntoma negativo, un síntoma cognitivo y un síntoma residual. Los síntomas positivos se refieren a síntomas anormales y extraños que aparecen externamente, síntomas psicóticos que no pueden encontrarse en personas sanas, incluyendo anomalías en los sentidos tales como alucinaciones auditivas o alucinaciones visuales; anomalías en los pensamientos tales como delirios irreales y extraños; y trastornos en el proceso de pensamiento en el que se produce una anomalía en el flujo del pensamiento. Los síntomas negativos se refieren a un fenómeno en el que una reacción emocional o un comportamiento normales disminuyen hasta convertirse en un estado de ánimo apagado y que muestran pobreza del contenido del pensamiento, disminución de la motivación, retraimiento social, etc. Por lo general, los síntomas negativos no responden mejor a la medicación que los síntomas positivos. Los síntomas cognitivos se refieren a los síntomas que muestran dificultad para mantener la concentración y una disminución de la capacidad para aprender nueva información u organizar los propios pensamientos. Estos síntomas hacen que los pacientes sean incapaces de hacer lo que solían hacer bien en el pasado, y reducen significativamente la memoria y la capacidad de resolución de problemas, degradando de este modo las funciones sociales y ocupacionales de los pacientes, provocando que éstos no consigan reincorporarse a la sociedad y queden desempleados y experimenten frustración. Los síntomas cognitivos se refieren a síntomas que muestran dificultad para mantener la concentración y una disminución de la capacidad para aprender nueva información u organizar los propios pensamientos. Los pacientes no son capaces de hacer lo que solían hacer bien en el pasado y muestran una reducción significativa de la memoria y de la capacidad para resolver problemas. Los síntomas cognitivos son menos perceptibles, pero disminuyen las funciones sociales y ocupacionales de los pacientes con esquizofrenia, haciendo que no puedan reincorporarse a la sociedad y experimenten frustración.

La esquizofrenia puede presentarse de diversas formas en función de los síntomas y signos descritos anteriormente. La esquizofrenia incluye no sólo esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica y esquizofrenia indiferenciada, sino también depresión posesquizofrénica, esquizofrenia residual, esquizofrenia simple y esquizofrenia no especificada. Además, en sentido amplio, en la esquizofrenia se incluyen trastorno

esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a otra afección médica, trastorno psicótico inducido por drogas/medicación o trastorno psicótico de causa desconocida.

Se han desarrollado fármacos antipsicóticos típicos tales como haloperidol y clorpromazina, y fármacos antipsicóticos atípicos tales como aripiprazol, risperidona y clozapina, y se sabe que estos fármacos son eficaces especialmente para los síntomas positivos de la esquizofrenia. Cuando los pacientes empiezan a tomar la medicación, la agitación psicomotriz, las alucinaciones, etc. de la fase aguda suelen mejorar en pocos días, y los delirios también mejoran en pocas semanas. Se sabe que en la mayoría de los pacientes, una parte significativa de los síntomas de la fase aguda mejora cuando se mantiene la medicación adecuada a la dosis apropiada durante 6-8 semanas. Sin embargo, cuando los pacientes toman por primera vez fármacos antipsicóticos, muchos de ellos experimentan somnolencia y mareos, y a menudo experimentan visión borrosa, palpitaciones, cambios menstruales y erupciones cutáneas. El documento WO 2017/075222 A1 divulga el uso de bloqueadores de los canales de sodio, tales como cenobamato, para el tratamiento de la esquizofrenia.

Los fármacos antipsicóticos convencionales alivian o mitigan los síntomas de los pacientes para mejorar su calidad de vida, pero esto no induce una curación completa y su uso es limitado debido a los efectos secundarios. Por lo tanto, estos fármacos tienen un valor terapéutico limitado en el tratamiento de la esquizofrenia, y es necesario desarrollar nuevos fármacos que mejoren la eficacia y los efectos secundarios. En particular, en la actualidad no existe ningún fármaco satisfactorio para tratar los síntomas negativos o cognitivos de la esquizofrenia, por lo que es necesario desarrollar un fármaco de este tipo.

### Divulgación de la invención

#### Problema a resolver

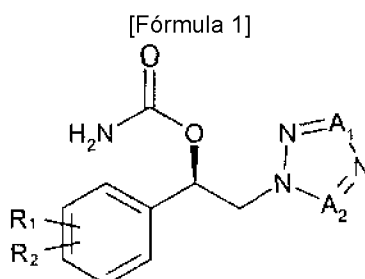
Cualquier referencia en el presente documento a métodos de tratamiento mediante terapia debe interpretarse como una referencia a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

La presente invención pretende proporcionar una combinación y una composición farmacéutica que presente un efecto mejorado en la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia sin aumentar los efectos secundarios.

#### Solución técnica del problema

Los presentes inventores han pensado que combinando los agentes antipsicóticos convencionales (existentes), tales como aripiprazol, con fármacos que tienen mecanismos de acción diferentes se podría mantener o elevar su eficacia y, al mismo tiempo, reducir los efectos secundarios disminuyendo la dosis necesaria para la eficacia de los agentes antipsicóticos convencionales, y por lo tanto han llevado a cabo un estudio exhaustivo.

Como resultado, los presentes inventores han seleccionado un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como un fármaco que tiene un mecanismo de acción diferente al de los agentes antipsicóticos convencionales:



en donde,

cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo  $C_1$ - $C_8$ , y uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH, y el otro es N.

Además, como el agente antipsicótico convencional, los presentes inventores han seleccionado un agente antipsicótico atípico del grupo que consiste en aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, olanzapina, lurasidona, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona. En la presente invención, el agente antipsicótico atípico es aripiprazol.

Por lo tanto, como un aspecto específico, la presente invención proporciona una combinación para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende como principios activos (a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se divulga un kit para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) una primera composición que comprende un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) una segunda composición que comprende aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente.

### Efecto de la invención

La combinación y la composición farmacéutica de la presente invención proporcionan un efecto mejorado de prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia sin aumentar los efectos secundarios. En una realización, la combinación y la composición farmacéutica de la presente invención presentan un efecto sinérgico en la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia. En particular, la combinación y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son eficaces para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia o mejorar el deterioro cognitivo.

Además, al seleccionar los compuestos de carbamato de Fórmula 1 como un fármaco que tiene un mecanismo de acción diferente al de los agentes antipsicóticos existentes, y al combinar dichos compuestos de carbamato con el fármaco antipsicótico atípico existente, aripiprazol, la combinación y la composición farmacéutica de la presente invención pueden reducir los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos existentes manteniendo o elevando al mismo tiempo la eficacia del fármaco aunque se reduzca la dosis necesaria para la eficacia del fármaco.

### Breve descripción de los dibujos

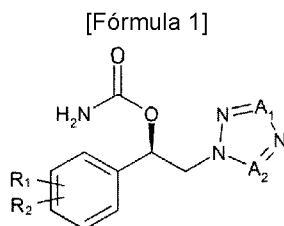
La figura 1 muestra los resultados de un compuesto de ensayo y aripiprazol del ensayo de comportamiento animal de interacción social relacionado con los síntomas negativos de la esquizofrenia en un modelo animal en el que se indujeron síntomas similares a los de la esquizofrenia mediante tratamiento con dizocilpina (MK-801). La descripción de cada símbolo en la figura 1 es la siguiente:

Interacción social = el tiempo total dedicado a la interacción social activa  
s = segundos  
sc = mg/kg, por vía subcutánea  
po = mg/kg, oral  
- = No tratado

### Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento se describirá en detalle la presente invención.

La presente invención proporciona una combinación para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y  
uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH, y el otro es N.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende como principios activos (a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se divulga un kit para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) una primera composición que comprende un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) una segunda composición que comprende aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir, aliviar o tratar la esquizofrenia, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y de (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona el uso de una combinación que comprende (a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en la combinación anterior los componentes (a) y (b) se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

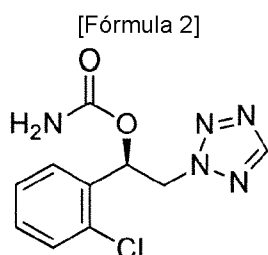
De acuerdo con una realización de la presente invención, en el kit anterior (a) la primera composición y (b) la segunda composición se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en el método anterior de prevención, alivio o tratamiento, los componentes (a) y (b) se pueden administrar al sujeto simultáneamente, por separado o secuencialmente.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en el uso anterior los componentes (a) y (b) se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

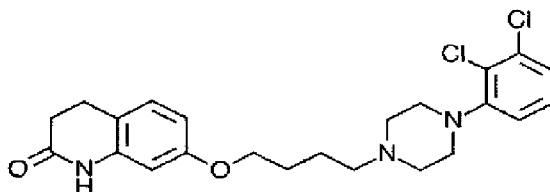
En una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo  $C_1-C_8$ .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es el (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etil éster de ácido carbámico de la Fórmula 2 siguiente:



Un experto en la materia de la síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos de carbamato de las Fórmulas 1 y 2 anteriores usando compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar fácilmente a partir de los mismos. En particular, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen en detalle en las publicaciones PCT n.º WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2. Los compuestos de la Fórmula 1 anterior pueden sintetizarse químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores, pero los métodos son meramente ilustrativos, y el orden de la operación individual y similares se puede cambiar selectivamente si es necesario. Por lo tanto, los métodos anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención.

El aripiprazol es un producto comercializado con el nombre comercial Abilify®. Su nombre químico es 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, y la estructura es la siguiente:



Además del aripiprazol, se divulga que también puede usarse preferiblemente un agente antipsicótico atípico seleccionado del grupo que consiste en asenapina, clozapina, iloperidona, olanzapina, lurasidona, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona.

En la presente invención, como compuestos de la Fórmula 1 o 2 anteriores y aripiprazol, se pueden usar sus formas libres, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con una realización de la invención presente, como compuestos de la Fórmula 1 o 2 anteriores y aripiprazol, se pueden usar sus formas libres.

Por ejemplo, los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula 1 o 2 anteriores, o las sales farmacéuticamente aceptables de aripiprazol, incluyen independientemente acetato, benzenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil arsanilato, hexilresorcinato, hidravamina, bromhidrato, clorhidrato, hidrogenocarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teoclato, trietyoduro, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

En la combinación o composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención, una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula 1 puede incluir de 12,5 a 500 mg, de 12,5 a 400 mg, de 25 a 400 mg, de 25 a 300 mg, de 25 a 200 mg, de 50 a 400 mg, de 50 a 300 mg, de 50 a 200 mg o de 100 a 200 mg, basándose en la forma libre y administración una vez al día a seres humanos.

En la combinación o composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención, una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de aripiprazol puede incluir de 5 a 90 mg, preferiblemente de 5 a 60 mg, más preferiblemente de 5 a 30 mg, basándose en la forma libre y administración una vez al día a humanos.

En una realización de la presente invención, la dosis del agente antipsicótico atípico que incluye aripiprazol puede ser inferior a la dosis requerida para presentar una cantidad terapéuticamente eficaz cuando se administra solo sin los compuestos de carbamato de Fórmula 1. Esto se debe a la combinación con los compuestos de carbamato de Fórmula 1, que permite mantener un efecto farmacológico eficaz al tiempo que se reduce la dosis requerida para el efecto farmacológico del agente antipsicótico atípico.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la relación en peso de combinación del componente a) un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; con el componente b) aripiprazol, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1:1 a 40:1, de 1:1 a 20:1, de 2:1 a 20:1 o de 2:1 a 10:1.

La combinación y la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar en diversas formas de formulaciones orales o parenterales, y se pueden administrar, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intracutánea, inyección subcutánea, inyección intraduodenal, inyección intraperitoneal o inyección intratecal, o también se pueden administrar por vía transdérmica. Además, la composición se puede administrar mediante cualquier dispositivo capaz de transferir la sustancia activa a una célula diana. La vía de administración puede variar en función del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la condición de tratamiento y el principio activo seleccionado.

Una dosificación adecuada de la combinación o composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede variar en función de factores tales como el método de formulación, el método de administración, la edad, el peso corporal y el sexo de los pacientes, el estado patológico, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y la sensibilidad de reacción, y los médicos con conocimientos ordinarios pueden determinar y prescribir fácilmente dosificaciones que sean eficaces para el tratamiento o la profilaxis deseados. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización se puede administrar en una o más dosis, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización puede contener a) los compuestos de Fórmula 1 en una cantidad de 12,5 a 500 mg, de 12,5 a 400 mg, de 25 a 400 mg, de 25 a 300 mg, de 25 a 200 mg, de 50 a 400 mg, de 50 a 300 mg, de 50 a 200 mg o de 100 a

200 mg, basándose en la forma libre; y b) aripiprazol en una cantidad de 5 a 90 mg, preferiblemente de 5 a 60 mg, más preferiblemente de 5 a 30 mg, basándose en la forma libre.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede formular usando un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método que una persona experta en la materia podría llevar a cabo fácilmente, para prepararla así en forma de dosis unitaria o para contenerla en un envase multidosis. La formulación anterior puede ser una solución en aceite o un medio acuoso, una suspensión o una emulsión (solución emulsionada), un extracto, un polvo, gránulos, un comprimido o una cápsula, y puede incluir además un agente dispersante o estabilizante. Además, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes o parches cutáneos. La composición farmacéutica también se puede preparar para administración a mamíferos, más preferiblemente para administración a seres humanos.

15 La composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables además de los principios activos (a) y (b) descritos anteriormente.

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos, y pueden ser uno o más seleccionados de cargas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, disgregantes, edulcorantes, aromatizantes, deslizantes, agentes de control de la liberación, agentes humectantes, estabilizantes, agentes de suspensión y lubricantes. Además, los vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

25 En una realización, las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, azúcar (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidón (por ejemplo, almidón de maíz), alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolizado de almidón (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), celulosa o derivados de la celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina) o mezclas de los mismos.

30 En una realización, los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitación, tocoferol, ácido ascórbico, galato y similares.

En una realización, un tampón adecuado puede ser ácido cítrico monohidratado.

35 En una realización, los tensioactivos (emulgentes) adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos, tales como laurato sódico, lauril sulfato sódico, dodecanesulfonato sódico, oleilsulfato sódico, cloruro de benzalconio, bromuro de alquiltrimetilamonio, monooleato de glicerilo, éster de ácido graso de sorbitán seco polioxietilenado, alcohol polivinílico y sorbitán S seco o mezclas de los mismos.

40 En una realización, los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, povidona, copovidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, goma, sacarosa, almidón o mezclas de los mismos.

45 En una realización, los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, benzoato sódico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA o mezclas de los mismos.

50 En una realización, los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

En una realización, los edulcorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sucralosa, sacarina, sacarina sódica, sacarina potásica, sacarina cálcica, acesulfamo potásico o ciclamato sódico, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa o mezclas de los mismos.

55 En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal.

En una realización, los agentes de control de la liberación adecuados (excipientes modificadores de la liberación) incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, carbómero, polímeros independientes del pH tales como ácido algínico, polímeros dependientes del pH o mezclas de los mismos.

60 En una realización, los agentes humectantes adecuados incluyen, pero sin limitación, hipromelosa (HPMC), un derivado polioxietilénico de ésteres de sorbitán, tales como polisorbato 20 y polisorbato 80, lecitina, éter de polioxietileno y polioxipropileno, desoxicolato de sodio o mezclas de los mismos.

65 En una realización, los agentes de suspensión adecuados incluyen, pero sin limitación, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa,

polivinilpirrolidona, alginato, quitosano, dextrano, gelatina, polietilenglicol, éter de polioxietileno y polioxipropileno o mezclas de los mismos.

En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, cera de glicéridos o mezclas de los mismos.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en una formulación inyectable tal como una solución acuosa, una suspensión o una emulsión, o se puede formular en píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos. En los polvos, el vehículo puede ser un sólido fino que se puede mezclar con el principio activo en forma de una mezcla, y en los comprimidos, el principio activo se puede mezclar con el vehículo para que tenga propiedades aglutinantes de forma que se puedan comprimir en una proporción adecuada y en la forma y tamaño deseados.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar en forma de cápsula.

Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar en cápsulas que contienen a) los compuestos de Fórmula 1 en la cantidad de 12,5 a 500 mg, 12,5 a 400 mg, 25 a 400 mg, 25 a 300 mg, 25 a 200 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 50 a 200 mg o 100 a 200 mg, basándose en la forma libre; y b) aripiprazol en la cantidad de 5 a 90 mg, preferiblemente de 5 a 60 mg, más preferiblemente de 5 a 30 mg, basándose en la forma libre; y gelatina y dióxido de titanio como base de cápsula. La cantidad anterior puede ajustarse según sea necesario.

Las combinaciones y composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen usos medicinales para la prevención, alivio o tratamiento de la esquizofrenia.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los síntomas de la esquizofrenia pueden ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas cognitivos y síntomas residuales de la esquizofrenia.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la esquizofrenia puede ser una o más seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual, depresión postesquizofrénica, esquizofrenia simple, esquizofrenia no especificada, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a otra afección médica, trastorno psicótico inducido por drogas/medicación y trastorno psicótico de causa desconocida.

La actividad antipsicótica de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 y aripiprazol contra la esquizofrenia puede comprobarse mediante ensayos de comportamiento animal de interacción social usados en el desarrollo de fármacos para los síntomas negativos de la esquizofrenia (Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyan I, Ferguson P, Adham N, Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology, Eur Neuropsychopharmacol. Enero de 2016;26(1):3-14). Dado que el efecto de la administración del inhibidor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y los síntomas debidos a la esquizofrenia son similares, los animales a los que se les administró el inhibidor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAse ) pueden usar como modelo de esquizofrenia. La dizocilpina (MK-801) es un inhibidor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). En el ensayo de comportamiento animal de interacción social inducida por dizocilpina (MK-801), la administración de dizocilpina puede inducir síntomas similares a los de la esquizofrenia (Rung JP, Carlsson A, Ryden Markinhuhta K, Carlsson ML, (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Enero de 2005;29(5):827-32). El aripiprazol, conocido como un fármaco antipsicótico atípico, inhibe síntomas similares a los de la esquizofrenia en proporción a la dosis de dizocilpina (Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Kikuchi T, Stott C, Riedel G, MK-801-induced deficits in social recognition in rats: reversal by aripiprazol, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. Behav Pharmacol. Diciembre de 2015;26(8 Spec No):748-65).

La dosificación de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 y aripiprazol para la prevención, alivio o tratamiento de las enfermedades mencionadas puede variar normalmente en función de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo suficiente para lograr el efecto farmacológico anterior, es decir, el efecto terapéutico descrito anteriormente.

Como se usan en el presente documento, los términos "prevenir", "para prevenir" y "prevención" se refieren a reducir o eliminar la probabilidad de que se produzca una enfermedad.

Como se usan en el presente documento, los términos "aliviar", "mitigar" y "alivio" se refieren a la mejora total o parcial de una enfermedad y/o de los síntomas que la acompañan.

En el presente documento, los términos "tratar", "para tratar" y "tratamiento" se refieren a la eliminación total o parcial de una enfermedad y/o de los síntomas que la acompañan.



Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de terapia, observación o experimentación, preferiblemente un mamífero (tales como primates (por ejemplo, un ser humano), ganado, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), más preferiblemente un ser humano.

5 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o formulación farmacéutica que provoca una respuesta biológica o médica en el sistema, animal o ser humano, incluyendo el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar, en donde dicha cantidad es buscada por un investigador, veterinario, médico (doctor) u otro clínico.

10 Como se usa en el presente documento, el término "mezcla o combinación" o "terapia combinada" significa que dos o más fármacos se usan juntos, pero no significa necesariamente un estado en el que se mezclan dos o más fármacos. Significa que dos o más fármacos pueden estar presentes juntos en una única preparación en un estado mezclado, o se pueden utilizar como preparaciones separadas. En otras palabras, el término "combinación" incluye una única preparación y también dos preparaciones separadas, por lo que es posible la administración simultánea, por separado o secuencial.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una única preparación en la que dos o más fármacos están presentes en estado mezclado.

20 Como se usa en el presente documento, el término "kit" normalmente significa un producto acabado y, cuando se usan dos o más fármacos, significa un producto acabado que contiene estos fármacos en forma de una combinación. Dos o más fármacos pueden envasarse en una única formulación en el producto acabado y administrarse simultáneamente, o pueden envasarse en dos formulaciones separadas en el producto acabado y administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

25 A continuación, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos prácticos. Los objetos, características y ventajas de la presente invención se comprenderán fácilmente a través de los siguientes ejemplos prácticos. La presente invención no se limita a los ejemplos prácticos descritos en el presente documento.

30 Los ejemplos prácticos descritos en el presente documento se proporcionan para garantizar que el contenido divulgado sea exhaustivo y completo, y que el concepto técnico de la invención se transmita suficientemente a un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Por lo tanto, la presente invención no debe verse limitada por los siguientes ejemplos prácticos.

### 35 **Ejemplo de preparación: Síntesis de (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etil éster de ácido carbámico**

Se preparó (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etil éster de ácido carbámico (el compuesto de Fórmula 2, en lo sucesivo en el presente documento denominado "compuesto de ensayo") de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Preparación 50 de la Publicación PCT n.º WO 2010/150946.

### 40 **Ejemplo: Efectos en ensayos de comportamiento animal de interacción social en modelos animales con síntomas similares a la esquizofrenia inducidos por el tratamiento con dizocilpina**

#### Animales de experimentación

45 Se adquirieron ratas macho (Wistar, 4 semanas de edad, Orient Bio Co., Ltd.), se dividieron en 2 grupos en una sala de cría de animales y se aclimataron durante más de 1 semana en estantes separados. Los animales de experimentación se alojaron y mantuvieron de acuerdo con las Normas de Cuidado de Animales de Laboratorio del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC) en condiciones de ciclo de luz y oscuridad de 12 horas, una temperatura de 22 a 25 °C, una humedad relativa del 40-60 % y libre acceso a comida y agua. Tras estabilizarse durante más de una semana, las ratas se utilizaron en un ensayo de comportamiento animal de interacción social en parejas de ratas cuya diferencia de peso no superaba los 20 g.

#### Ensayos de comportamiento animal de interacción social

55 Los síntomas resultantes de la administración de un inhibidor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y los síntomas debidos a la esquizofrenia son similares. Por lo tanto, se utiliza un modelo animal en el que pueden inducirse síntomas similares a los de la esquizofrenia mediante tratamiento con dizocilpina, un inhibidor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).

60 Se preparó de nuevo dizocilpina (adquirida en Sigma) disolviéndola en solución salina fisiológica utilizada como vehículo, y 4 horas antes del experimento se administró por vía subcutánea una dosis de 0,1 mg/kg en un volumen de 1 ml por 1 kg de peso corporal de la rata.

65 Se prepararon de nuevo aripiprazol y el compuesto de ensayo disolviéndolos en polietilenglicol 400 al 30 % (Sigma) utilizado como vehículo. Una hora antes del experimento, se administraron por vía oral una dosis de 0,003 mg/kg de

aripiprazol y una dosis de 3 mg/kg del compuesto de ensayo en un volumen de 1 ml por 1 kg de peso corporal de la rata.

Las ratas macho se colocaron en la misma caja de observación por parejas, permitiendo una interacción 1:1, y a continuación se midió durante 5 minutos el tiempo total de olfateo, acicalamiento, lamido, monta y gateo por debajo o por encima de la otra rata, que pueden considerarse interacciones sociales activas, y se evaluó la interacción social basándose en ello.

#### Análisis estadístico de los resultados experimentales

Todos los datos se expresan como media  $\pm$  SEM. El análisis estadístico del tiempo total de interacciones sociales activas entre grupos se realizó mediante el programa GraphPad Prism ver. 5.04, y se analizó mediante ANOVA unidireccional (análisis de varianza unidireccional) y ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

El promedio total de interacciones sociales activas en el grupo de control negativo tratado solo con dizocilpina fue de  $53,86 \pm 2,90$  segundos, y el promedio total de interacciones sociales activas en el grupo de control positivo con vehículo fue de  $69,63 \pm 3,13$  segundos. El tiempo total promedio de interacciones sociales activas fue de  $57,52 \pm 3,04$  segundos en el grupo de administración de aripiprazol 0,003 mg/kg, de  $56,78 \pm 2,19$  segundos en el grupo de administración del compuesto de ensayo 3 mg/kg y de  $63,76 \pm 1,87$  segundos en el grupo al que se le administraron aripiprazol 0,003 mg/kg y el compuesto de ensayo 3 mg/kg.

**[Tabla 1] Efectos de aripiprazol y el compuesto de ensayo en el ensayo de comportamiento animal de interacción social tratado con dizocilpina**

| Fármacos administrados            | Dosis                                     |                                           |                                    | Número de animales | Interacción social <sup>1)</sup><br>(Media $\pm$ SEM) |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|
|                                   | Dizocilpina<br>(mg/kg, sc <sup>2)</sup> ) | Aripiprazol<br>(mg/kg, po <sup>3)</sup> ) | Compuesto de ensayo<br>(mg/kg, po) |                    |                                                       |
| Vehículo                          | - <sup>4)</sup>                           | -                                         | -                                  | 20 pares           | $69,63 \pm 3,13$                                      |
| Dizocilpina                       | 0,1                                       | -                                         | -                                  | 20 pares           | $53,86 \pm 2,90$                                      |
| Aripiprazol                       | 0,1                                       | 0,003                                     | -                                  | 20 pares           | $57,52 \pm 3,04$                                      |
| Compuesto de ensayo               | 0,1                                       | -                                         | 3                                  | 20 pares           | $56,78 \pm 2,19$                                      |
| Aripiprazol y compuesto de ensayo | 0,1                                       | 0,003                                     | 3                                  | 20 pares           | $63,76 \pm 1,87$                                      |

<sup>1)</sup> Interacción social = Tiempo total de interacciones sociales activas de olfateo, acicalamiento, lamido, monta y gateo (unidad: segundo).

<sup>2)</sup> sc = mg/kg, por vía subcutánea

<sup>3)</sup> po = mg/kg, por os

<sup>4)</sup> - = No tratado

La Tabla 2 muestra la tasa de recuperación (%) que representa el tiempo total de interacciones sociales activas en el grupo tratado con el compuesto de ensayo y/o aripiprazol y el grupo de control positivo con vehículo, en comparación con el del grupo de control negativo tratado solo con dizocilpina. La tasa de recuperación se calculó como se indica a continuación.

Tasa de recuperación (%) = (Tiempo de interacciones sociales activas en el grupo de ensayo - Tiempo de interacciones sociales activas en el grupo de control negativo) / (Tiempo de interacciones sociales activas en el grupo de control positivo - Tiempo de interacciones sociales activas en el grupo de control negativo) x 100

[Tabla 2] Resumen de la tasa de recuperación en comparación con el grupo de control negativo en el ensayo de comportamiento animal de interacción social tratado con dizocilpina y significación estadística.

| Fármacos administrados | Número de animales | Tasa de recuperación en comparación con el control negativo | Significación estadística en comparación con el control negativo ( $\geq P < 0,05?$ ) | Significación estadística en comparación con el control positivo ( $\geq P < 0,05?$ ) |
|------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Vehículo               | 20 pares           | 100,0 %                                                     | Significativo                                                                         |                                                                                       |
| Dizocilpina            | 20 pares           | 0,0 %                                                       |                                                                                       | Significativo                                                                         |
| Aripiprazol            | 20 pares           | 23,2 %                                                      | No significativo                                                                      | Significativo                                                                         |

(continuación)

| Fármacos administrados            | Número de animales | Tasa de recuperación en comparación con el control negativo | Significación estadística en comparación con el control negativo ( $P < 0,05$ ?) | Significación estadística en comparación con el control positivo ( $P < 0,05$ ?) |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de ensayo               | 20 pares           | 18,5 %                                                      | No significativo                                                                 | Significativo                                                                    |
| Aripiprazol y compuesto de ensayo | 20 pares           | 62,8 %                                                      | Significativo                                                                    | No significativo                                                                 |

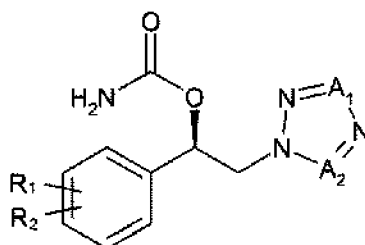
El grupo de administración de aripiprazol y el grupo de administración del compuesto de ensayo mostraron tasas de recuperación del 23,2 % y el 18,5 %, respectivamente, en comparación con el grupo de control negativo, y no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de control negativo tratado solo con dizocilpina, y mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de control positivo. Mientras que la administración respectiva de 0,003 mg/kg de aripiprazol o 3 mg/kg del compuesto de ensayo no mostró un efecto de recuperación significativo en comparación con el grupo de control negativo, el grupo al que se le administraron estas dosis conjuntamente mostró una tasa de recuperación del 62,8 % en comparación con el grupo de control negativo, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de control negativo y ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de control positivo (figura 1).

A partir de lo anterior, se confirmó que la combinación de aripiprazol y el compuesto de ensayo muestra un aumento sinérgico del efecto sobre la interacción social. Esto indica que estos dos fármacos son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

# REIVINDICACIONES

1. Una combinación para su uso en la prevención, el alivio o el tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo:

[Fórmula 1]

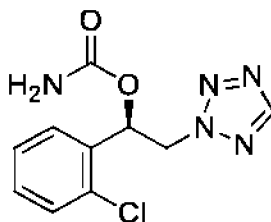


en donde,

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH, y el otro es N.

2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etil éster de ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



3. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde los componentes (a) y (b) se administran simultánea o secuencialmente;

o

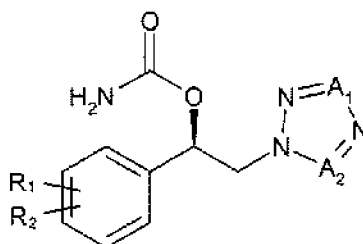
en donde los componentes (a) y (b) se administran por separado.

4. La combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está en forma de kit.

5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene (a) una primera composición que comprende un compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) una segunda composición que comprende aripiprazol, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un recipiente.

6. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención, el alivio o el tratamiento de la esquizofrenia, que comprende (a) un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) aripiprazol, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula 1]

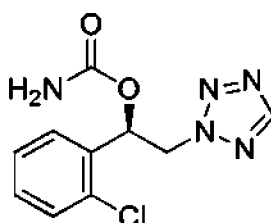


en donde,

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH, y el otro es N.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etil éster de ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha esquizofrenia presenta uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas cognitivos y síntomas residuales.

9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha esquizofrenia es una o más seleccionadas del grupo que consiste en esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual, depresión posesquizofrénica, esquizofrenia simple, esquizofrenia no especificada, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a otra afección médica, trastorno psicótico inducido por drogas/medicación y trastorno psicótico de causa desconocida.

10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9, en donde la composición farmacéutica o la combinación se prepara para administración a mamíferos.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10, en donde la composición farmacéutica o la combinación comprende el compuesto de Fórmula 1 en una cantidad de 12,5 mg a 500 mg basándose en la forma libre.

12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10, en donde la composición farmacéutica o la combinación comprende dicho aripiprazol en una cantidad de 5 mg a 90 mg basándose en la forma libre.

13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10, en donde la composición farmacéutica o la combinación comprende de 12,5 mg a 500 mg del compuesto de Fórmula 1 basándose en la forma libre y de 5 mg a 90 mg de dicho aripiprazol basándose en la forma libre.

[Figura 1]

